



(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85115459.1

(51) Int. Cl. 4: C 07 D 475/08  
A 61 K 31/495

(22) Anmeldetag: 05.12.85

(30) Priorität: 12.12.84 DE 3445298

(72) Erfinder: Heckel, Armin, Dr. Dipl.-Chem.  
Lamparterweg 1  
D-7950 Biberach 1(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
25.06.86 Patentblatt 86/26

(72) Erfinder: Nickl, Josef, Dr. Dipl.-Chem.  
Silcherstrasse 8  
D-7950 Biberach 1(DE)

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(72) Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.  
Talfeldstrasse 34  
D-7950 Biberach 1(DE)

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomaes GmbH  
Postfach 1755  
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

(72) Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.  
Obere Au 5  
D-7950 Biberach 1(DE)

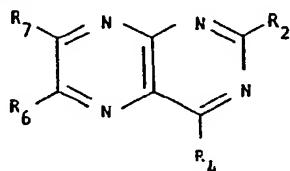
(72) Erfinder: Roch, Josef, Dr. Dipl.-Chem.  
Stecherweg 19  
D-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem.  
laurenbühlstrasse 17  
D-7951 Mittelbiberach(DE)

(72) Erfinder: Weisenberger, Hans, Dr. Dipl.-Chem.  
Haydnweg 5  
D-7950 Biberach 1(DE)

(54) Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.

(57) Die Erfindung betrifft neue Pteridine der allgemeinen Formel



zeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste R<sub>4</sub> und R<sub>2</sub> in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

Diese stellen, wenn R<sub>2</sub> die N-Formyl-piperazinogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Pteridine der allgemeinen Formel I dar, in der R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasenhemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorwachstum.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an für sich bekannten Verfahren herstellen.

A2

185 259

EP

in der  
R<sub>2</sub> die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,  
R<sub>4</sub> eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morphinolo-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,  
R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und  
R<sub>7</sub> eine Alkylaminogruppe, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morphinolo-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> jeder Alkylrest jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und glei-

DR. KARL THOMAE GMBH  
D-7950 Biberach 1

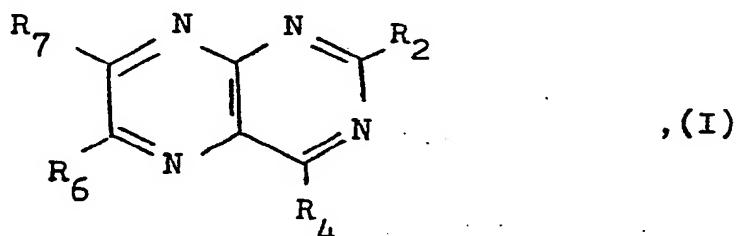
0185259  
Case 5/919  
Dr.Fl./Kp.

1

5            Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und  
          deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als  
          Arzneimittel

In der US-A-2.940.972 werden bereits substituierte Pteridine  
beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften  
aufweisen, nämlich coronarerweiternde, sedative, antipyre-  
10 tische und analgetische Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Pteridine der allgemei-  
nen Formel



15            und deren Säureadditionssalze wertvolle Eigenschaften auf-  
          weisen. Diese stellen, wenn R<sub>2</sub> die N-Formyl-piperazino-  
gruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung  
der Pteridine der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die  
Piperazinogruppe darstellt, und von deren Säureadditions-  
salze, insbesondere von deren physiologisch verträglichen  
Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen  
20 Säuren dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften  
aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasen-  
hemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorzachustum.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R<sub>2</sub> die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

R<sub>4</sub> eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>7</sub> eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den obengenannten Resten R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste R<sub>4</sub> und R<sub>7</sub> in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die als Zwischenprodukte geeigneten neuen 2-(N-Formyl-piperazino)-pteridine der obigen allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze und die neuen 2-Piperazino-pteridine der obigen allgemeinen Formel I, deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionsalze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für die bei der Definition der Reste R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R<sub>2</sub> die der Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

0185259

- für R<sub>4</sub> die der Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-n-Propyl-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-,  
5 2-Phenylethylamino-, 3-Phenylpropylamino-, N-Methyl-1-phenylethylamino-, N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Ethyl-3-phenylpropylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Bis(2-hydroxy-n-propyl)-amino-, Bis(3-hydroxy-n-propyl)-amino-, N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, N-Ethyl-2-hydroxyethylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Isopropyl-2-hydroxy-ethylamino-,  
10 N-(2-Hydroxyethyl)-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,  
15 für R<sub>6</sub> die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder Phenylgruppe und

- für R<sub>7</sub> die der Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-n-Propyl-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-, 2-Phenylethylamino-, 3-Phenylpropylamino-, N-Methyl-1-phenylethylamino-, N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Ethyl-3-phenylpropylamino-, 2-Hydroxyethylamino-, 2-Hydroxy-n-propylamino-, 3-Hydroxy-n-propylamino-, 2-Hydroxyisopropylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Bis(2-hydroxy-n-propyl)-amino-, Bis(3-hydroxy-n-propyl)-amino-, N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, N-Ethyl-2-hydroxyethylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-n-propylamino-,  
25 N-Isopropyl-2-hydroxy-ethylamino-, N-(2-Hydroxyethyl)-benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino-, 1-Oxidothiazolidino- oder Piperazinogruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind  
35 diejenigen, in denen

R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe,

R<sub>4</sub> die Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxido-thiazolidinogruppe,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>7</sub> eine Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder 10 Piperazinogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen

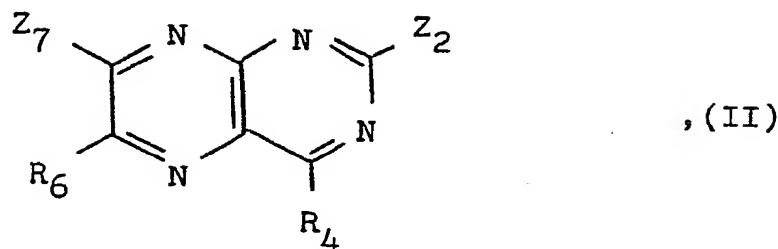
15 Formel I sind jedoch diejenigen, in den R<sub>2</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sub>4</sub> eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder N-Methyl-2-hydroxyethylaminogruppe und

20 R<sub>7</sub> eine Dimethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe darstellen.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

25 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie eingangs definiert sind,  
einer der Reste Z<sub>2</sub> oder Z<sub>7</sub> eine nukleophil austauschbare  
Gruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom,  
5 darstellt und  
der andere der Reste Z<sub>2</sub> oder Z<sub>7</sub> die für R<sub>2</sub> oder R<sub>7</sub>  
eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder, falls eine Ver-  
bindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der  
die Reste R<sub>2</sub> und R<sub>7</sub> die gleiche Bedeutung besitzen, auch  
10 eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom,  
z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einem Amin der  
allgemeinen Formel



in der

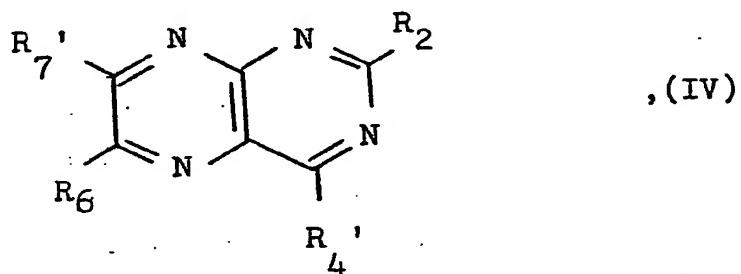
15 X die für R<sub>2</sub> oder R<sub>7</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt  
oder eine durch einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest  
geschützte Piperazinogruppe darstellt, und erforderlichenfalls  
anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel  
20 wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylsulf-  
oxid oder Dimethylglycoläther bei Temperaturen zwischen 0  
und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen der Raum-  
temperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs-  
mittels, oder in der Schmelze durchgeführt. Hierbei kann die  
25 Verwendung eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat,  
Triäthylamin oder Pyridin von Vorteil sein.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel wie Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser oder Dioxan/ Wasser bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes kann auch gleichzeitig während der Umsetzung bei Verwendung eines Über- schusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel III erfolgen.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe und/oder R<sub>7</sub> eine 1-Oxidothiomorpholino- gruppe darstellen:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
R<sub>2</sub> und R<sub>6</sub> wie eingangs definiert sind,  
R<sub>4</sub>' und R<sub>7</sub>' die für R<sub>4</sub> bzw. R<sub>7</sub> eingangs erwähnten Bedeutung  
20 besitzen, wobei jedoch mindestens einer der Reste R<sub>4</sub>' oder R<sub>7</sub>' eine Thiomorpholinogruppe oder R<sub>4</sub>' auch eine Thiazolidinogruppe darstellen muß.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, Methylenechlorid, Dioxan, verdünnter Schwefel-

säure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxi-  
dationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0  
und 150°C durchgeführt.

Die Oxidation wird vorzugsweise mit einem Äquivalent des  
5 verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasser-  
stoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisen-  
säure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit  
einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Tri-  
fluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoe-  
10 säure in Methylenechlorid oder Chloroform bei 0 bis 60°C, mit  
Natriummetaperjodat in Dioxan oder Äthanol bei 80 bis 100°C,  
mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Brom-  
succinimid in Äthanol, mit Jodbenzodichlorid in wässrigem  
Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0  
15 bis 20°C und mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0  
bis 20°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen lassen sich in  
ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch  
verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen  
20 Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salz-  
säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,  
Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Ma-  
leinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemei-  
nen Formeln II bis IV sind zum größten Teil bekannt bzw. man  
erhält diese nach dem in der US-A-2.940.972 beschriebenen  
25 Verfahren (siehe Beispiele A bis D).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen  
der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe  
30 darstellt, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren  
physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorga-  
nischen oder organischen Säuren, wertvolle pharmakologische  
Eigenschaften auf, insbesondere jedoch antithrombotische und

metastasenhemmende Wirkungen und eine Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase und auf das Tumorwachstum.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4,7-Dimorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin,

5 B = 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-6-phenyl-pteridin,

C = 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin,

10 D = 7-Dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin und

E = 7-Benzylamino-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-pteridin

auf ihre Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase (PDE) von Tumorzellen und von Humanthrombozyten in vitro in Anlehnung  
15 an die von Pöch et al. beschriebenen Methode wie folgt untersucht (siehe Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 268, 272-291 (1971)):

a) Enzymgewinnung:

Die Phosphodiesterase wurde aus Bl6 Melanomgewebe von Mäusen  
20 durch Zentrifugation des Gewebehomogenates bei 5.000 x g (15 min. 4°C) gewonnen. Die Homogenisation der Gewebe erfolgte durch wiederholtes Frieren/Auftauen und Homogenisation nach Potter-Elvehjem bzw. durch Ultraschall. Der die PDE enthaltende Homogenat-Überstand wurde portioniert und bei -25°C  
25 tiefgefroren.

Die Gewinnung der Phosphodiesterase aus Humanthrombozyten erfolgte in gleicher Weise.

b) Bestimmung der PDE-Hemmung (PDE-assay):

Die Bestimmung der PDE-Hemmung durch die Prüfsubstanzen erfolgte mit 1 µmol/l <sup>3</sup>H-cAMP als Substrat. Die PDE-Hemmung wurde durch Messung des Abbaus des eingesetzten Substrats <sup>3</sup>H-cAMP zu <sup>3</sup>H-AMP im Vergleich zur Kontrolle ohne Prüfsubstanz erfaßt.

Das gebildete <sup>3</sup>H-AMP wurde durch eine Zinksulfat-Bariumhydroxid-Fällung vom verbliebenen <sup>3</sup>H-cAMP abgetrennt.

Die Berechnung der IC<sub>50</sub> als die Konzentration, die die PDE-Aktivität um 50 % hemmte, erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse.

Substanz	PDE-Hemmung (IC <sub>50</sub> in µmol/l)	
	Thrombozyten	BL6-Tumorzellen
A	0,54	4,3
B	2,2	3,1
C	0,5	0,096
D	3,6	0,78
E	3,7	8,3

Akute Toxizität:

Die orientierende akute Toxizität der zu untersuchenden Substanzen wurde orientierend an Gruppen von je 10 Mäusen nach oraler Gabe einer Einzeldosis bestimmt (Beobachtungszeit: 14 Tage):

Substanz	Orientierende akute Toxizität
A	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
C	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
D	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
E	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionsalze eignen sich aufgrund ihrer oben erwähnten pharmakologischen Eigenschaften zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sogn. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Metastasenprophylaxe und zur Hemmung des Tumorwachstums.

- 10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmässigerweise 2- bis 4-mal täglich 0,1 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der 15 R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, 20 z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/- Äthanol, Wasser/- Glycerin, Wasser/Sorbit, nichtionische Tenside wie z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäureester, Wasser-Polyäthylenglykol, 25 Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.
- 30 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

2,7-Dichlor-4-morpholino-pteridin

7,03 g (0,03 Mol) 2,4,7-Trichlor-pteridin werden in 100 ml  
Chloroform gelöst und bei 5°C mit einer Lösung von 3,0 g  
5 (0,03 Mol) Kaliumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser versetzt.  
Anschließend tropft man 2,62 g (0,03 Mol) Morpholin in 50 ml  
Chloroform zu und röhrt 45 Minuten bei Raumtemperatur. Da-  
nach trennt man die organische Phase ab, trocknet sie über  
Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus  
10 Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,4 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 187-188°C

Analog Beispiel A werden folgende Verbindungen erhalten:

2,7-Dichlor-4-piperidino-pteridin

15 Ausbeute: 67 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 152-154°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-4-benzylamino-pteridin

Ausbeute: 75 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 150-152°C (Methanol)

20 2,7-Dichlor-4-(l-oxidothiomorpholino)-pteridin

Ausbeute: 65 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 230-235°C

2,7-Dichlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin

Ausbeute: 74 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 178-180°C

2,7-Dichlor-4-diethanolamino-pteridin

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173-174°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-6-methyl-7-morpholino-pteridin

5 Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-232°C (Ethanol)

Beispiel B

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

---

35,5 g (0,114 Mol) 2,4,7-Trichlor-6-phenyl-pteridin werden  
10 in 500 ml Aceton gelöst und mit 11,5 g (0,13 Mol) Natrium-  
hydrogencarbonat in 120 ml Wasser versetzt. Dann wird eine  
Lösung von 11,8 g (0,114 Mol) Thiomorpholin zugegeben und  
noch 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung  
wird in 2 l Wasser eingegossen, der erhaltene Niederschlag  
15 wird gesammelt und aus Ethylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute: 36 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

Analog Beispiel B werden folgende Verbindungen erhalten:

2,7-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin

20 Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 222-224°C

2,7-Dichlor-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-201°C

Beispiel C

0185259

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168-170°C (Essigester)

2,7-Dichlor-4-dimethylamino-6-phenyl-pteridin

5 Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-238°C (Ethylenchlorid)

2,7-Dichlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 76 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 162-164°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-4-(N-benzyl-methylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 141-143°C (Ethanol/Dioxan)

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin

15 Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-200°C (Essigester)

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169-171°C (Essigester)

20 Beispiel C

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

Zu einer Lösung von 7,6 g (0,02 Mol) 2,7-Dichlor-6-phenyl-

4-thiomorpholino-pteridin in 100 ml Dioxan gibt man 5,5 g

25 (0,048 Mol) N-Formyl-piperazin in 10 ml Dioxan und lässt bei  
40°C 1 Stunde röhren. Danach gibt man die Reaktionsmischung  
in 600 ml Wasser, saugt den Niederschlag ab und kocht ihn  
mit Essigester aus.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 223-226°C

Analog Beispiel C werden folgende Verbindungen erhalten:

7-Chlor-4-(N-formylpiperazino)-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-

5 phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 247°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-213°C (Essigester)

7-Chlor-4-dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-

15 pteridin

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232-234°C (Essigester)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethyl-  
amino)-6-phenyl-pteridin

20 Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 170°C

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-6-

phenyl-pteridin

Ausbeute: 63 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 143-145°C (Essigester)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-190°C (Essigester)

5 Beispiel D

2-Chlor-4,7-dimorpholino-pteridin

7,4 g (0,025 Mol) 2,7-Dichlor-4-morpholino-pteridin werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4,4 g (0,05 Mol) Morpholin 15 Minuten lang bei 40°C gerührt. Anschließend

- 10 lässt man abkühlen, versetzt mit 200 ml Wasser, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 57 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 253-255°C

- 15 Analog Beispiel D werden folgende Verbindungen erhalten:

7-Benzylamino-2-chlor-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-222°C (Dioxan)

4-Benzylamino-2-chlor-7-(l-oxidothiomorpholino)-pteridin

20 Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 264-265°C (Ethanol)

7-Benzylamino-2-chlor-4-(l-oxidothiomorpholino)-pteridin

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-240°C (Dioxan/Ethanol)

2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-  
pteridin

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-192°C

5 7-Benzylamino-2-chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169-170°C

2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-

10 pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-215°C

7-Benzylamino-2-chlor-4-diethanolamino-pteridin

Ausbeute: 79 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 188-189°C (Dioxan)

2-Chlor-4-diethanolamino-7-morpholino-pteridin

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 197-199°C (Ethanol)

2-Chlor-6-methyl-4,7-dimorpholino-pteridin

20 Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 195-200°C

2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-7-thiomorpholino-pteridin

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-155°C

Beispiel 1

**4,7-Dimorpholino-2-piperazino-pteridin**

---

- 4,2 g (0,0125 Mol) 2-Chlor-4,7-dimorpholino-pteridin werden  
in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit einer Lösung von  
5 10,8 g (0,125 Mol) wasserfreiem Piperazin 1 Stunde bei Raum-  
temperatur gerührt. Dann wird 1 l Wasser zugegeben und mit  
2 x 100 ml Methylenechlorid extrahiert. Die organischen  
Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.  
Der Rückstand wird mit Ether gewaschen.
- 10 Ausbeute: 85 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 257-259°C (Zersetzung)  
Ber.: C 55,94 H 6,78 N 24,00  
Gef.: 56,26 6,90 23,60  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 380, 279, 248 nm

**15 Beispiel 2**

**7-Benzylamino-2-piperazino-4-piperidino-pteridin**

---

- 5,3 g (0,015 Mol) 7-Benzylamino-2-chlor-4-piperidino-  
pteridin werden in 250 ml Chloroform gelöst und mit einer  
Lösung von 10,3 g (0,12 Mol) Piperazin am Rückfluß gekocht.
- 20 Nach 2 Stunden wird mit 200 ml Wasser geschüttelt und die  
organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum  
eingeengt. Der Rückstand wird aus Dioxan umkristallisiert.  
Ausbeute: 79 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 185-188°C  
25 Ber.: C 65,32 H 6,98 N 27,70  
Gef.: 65,21 7,35 27,46  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 370, 280, 242 nm

Beispiel 3

4-Benzylamino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4-Benzylamino-2-chlor-7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

5 Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-192°C (Methanol)

Ber.: C 57,51 H 5,98 N 25,55 S 7,31

Gef.: 57,35 6,12 25,29 7,24

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 375, 275, 247 nm

10 Beispiel 4

7-Benzylamino-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 259-261°C (Methanol)

Ber.: C 57,52 H 5,48 N 25,55 S 7,31

Gef.: 57,46 5,84 25,60 7,66

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 375, 286, 247 nm

Beispiel 5

20 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172-174°C

Ber.: C 54,53 H 7,00 N 29,93

Gef.: 54,68 7,40 29,64

5  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 384, 278, 247 nm

Beispiel 6

7-Benzylamino-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-

10 (N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-222°C

Ber.: C 60,84 H 6,64 N 28,41

Gef.: 61,03 6,45 28,12

15  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 372, 277, 243 nm

Beispiel 7

4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-

20 hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-177°C

Ber.: C 52,28 H 6,71 N 28,70 S 8,21

Gef.: 52,06 6,44 28,42 8,35

25  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 384, 278, 247 nm

Beispiel 8

7-Benzylamino-4-diethanolamino-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-diethanolamino-pteridin und Piperazin.

5 Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 203-208°C

Ber.: C 59,42 H 6,65 N 26,40

Gef.: 59,24 6,76 26,24

$\lambda_{max}$  (Ethanol): 372, 278, 243 nm

10 Beispiel 9

4-Diethanolamino-7-morpholino-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-diethanolamino-7-morpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 187-195°C

Ber.: C 53,46 H 6,98 N 27,70

Gef.: 53,11 6,94 27,53

$\lambda_{max}$  (Ethanol): 382, 278, 247 nm

Beispiel 10

20 6-Methyl-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-6-methyl-4,7-dimorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-185°C

0185259

Ber.: C 56,98 H 7,05 N 27,98  
Gef.: 56,78 6,78 27,70  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 382, 279, 248 nm

Beispiel 11

5 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-7-thiomorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-188°C

10 Ber.: C 54,77 H 6,78 N 26,90 S 7,70  
Gef.: 54,99 7,05 26,69 7,93  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 382, 280, 247 nm

Beispiel 12

15 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-(1-oxidothiomorpholino)-  
2-piperazino-pteridin

---

2,92 g 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-  
2-piperazino-pteridin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst  
und mit einer Lösung von 1,72 g m-Chlorperbenzoësäure 2  
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird ein-  
20 rotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen. Der Rückstand  
wird in wenig Wasser gelöst, mit 2N Natronlauge alkalisch  
gestellt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die orga-  
nischen Phasen werden getrocknet und einrotiert.  
Ausbeute: 1,1 g (36 % der Theorie),  
25 Schmelzpunkt: 223-226°C

Ber.: C 50,23 H 6,45 S 7,88  
Gef.: 49,93 6,42 8,03  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 386, 278, 245 nm

Beispiel 13

- 5 7-Benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

3,2 g (7 mMol) 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin werden mit 2,2 g (21 mMol) Benzylamin in 15 ml Dioxan am Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden 10 wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand in 100 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, getrocknet und über eine kurze Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Methanol 15:1 chromatographiert. Anschließend wird die Substanz aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-221°C

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 20 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C (Essigester)

25 2-(N-Formylpiperazino)-4-morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-252°C (Wasser)

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 165-175°C

5 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxy-ethylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 135-155°C

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 155°C

4,7-Di-(N-methyl-benzylamino)-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-pteridin

15 Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 50-70°C

7-Dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzyl-amino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 40°C

25 Beispiel 14

7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

---

1,58 g (3 mMol) 7-Benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-

phenyl-4-thiomorpholino-pteridin werden mit 15 ml 10%iger Salzsäure 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen versetzt man die Lösung mit wässriger Kaliumcarbonatlösung und extrahiert das Produkt mit Chloroform. Die organische 5 Phase wird im Vakuum eingeengt und das Produkt über eine Kieselgelsäule mit Methanol/konz. Ammoniak 80:1 chromatogra- phiert.

Ausbeute: 0,8 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115-130°C

10 Ber.: C 65,03 H 6,06 N 22,47

Gef.: 65,20 6,22 22,07

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 386, 292, 248 nm

Beispiel 15

15 7-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-4-  
thiomorpholino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-2'- hydroxyethylamino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: sintert ab 70°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Gef.: 59,44 6,22 23,85

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 297, 258 nm

Beispiel 16

25 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino- pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-morpholino-7-(1-

oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 43 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 196-199°C

Ber.: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48  
5 Gef.: 57,93 6,31 22,72 6,44  
λ<sub>max</sub> (Ethanol): 400, 295, 258 nm

Beispiel 17

4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

10 Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 31 % der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

15 Ber.: C 61,30 H 6,71 N 24,87  
Gef.: 61,52 6,73 24,75  
λ<sub>max</sub> (Ethanol): 398, 296, 258 nm

Beispiel 18

20 7-(N-Methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 80-110°C

Ber.: C 66,91 H 6,66 N 23,13  
Gef.: 66,80 6,58 22,70  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 395, 294, 258 nm

Beispiel 19

5 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-7-thiomorpholino-pteridin analog Beispiel 14.

10 Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100-140°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02  
Gef.: 59,66 6,45 23,74

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 296, 258 nm

15 Beispiel 20

4,7-Bis-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4,7-bis-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

20 Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Harzartiges Produkt

Ber.: C 72,47 H 6,46 N 21,12  
Gef.: 72,60 6,62 20,90

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 294, 258 nm

Beispiel 21

7-Dimethylamino-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

5 Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-dimethylamino-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 129-132°C (Essigester)

Ber.: C 68,69 H 6,65 N 24,65

Gef.: 68,84 6,81 24,37

10  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 396, 294, 258 nm

Beispiel 22

4-(N-Methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

15 Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzyl-amino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-100°C

Ber.: C 67,71 H 6,50 N 22,57

Gef.: 67,96 6,49 22,55

20  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 396, 294, 258 nm

Beispiel 23

7-Dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-dimethylamino-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125-130°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Gef.: 59,44 6,71 23,65

5  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 394, 294, 257 nm

Beispiel 24

7-Morpholino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiazolidino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-morpholino-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin analog Beispiel 14.

10 Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-150°C

Ber.: C 59,46 H 6,07 N 24,12 S 6,90

Gef.: 59,13 6,13 24,36 6,68

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 396, 294, 258 nm

15 Beispiel 25

7-Morpholino-4-(1-oxidothiazolidino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

0,93 g (2 mMol) 7-Morpholino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiazolidino-pteridin werden in 15 ml Dioxan gelöst und mit 0,86 20 g Natriummetaperiodat in 5 ml Wasser 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und über eine Kieselgelsäule mit Ethanol/Ammoniak 25:1 chromatographiert.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 190-250°C

Ber.: C 57,49 H 5,87 S 6,67  
Gef.: 57,24 6,10 7,15  
max (Ethanol): 394, 290, 258 nm

Beispiel 26

5 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt analog Beispiel 25 aus 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin.

Ausbeute: 58 % der Theorie.

10 Schmelzpunkt: sintert ab 110°C

Ber.: C 57,25 H 6,27 S 6,64  
Gef.: 57,45 6,59 6,96  
max (Ethanol): 396, 296, 255 nm

Beispiel 27

15 4,7-Bis-dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 4,7-Bis-dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 85 % der Ausbeute.

Schmelzpunkt: sintert ab 50°C

20 Ber.: C 63,46 H 6,93 N 29,61  
Gef.: 63,22 7,07 29,82  
λ<sub>max</sub> (Ethanol): 394, 293, 257 nm

Beispiel 28

**6-Phenyl-2-piperazino-4,7-dipiperidino-pteridin**

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-6-phenyl-4,7-di-piperidino-pteridin analog Beispiel 14.

5 Ausbeute: 43 % der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

Ber.: C 68,10 H 7,47 N 24,43

Gef.: 68,00 7,47 24,29

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 299, 260 nm

10 Beispiel 29

**2,7-Dipiperazino-4-morpholino-6-phenyl-pteridin**

---

25,2 g (0,07 Mol) 2,7-Dichlor-4-morpholino-6-phenyl-pteridin werden in 70 ml Ethanol mit 36 g Piperazin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch in

15 700 ml Wasser eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, in 4 N Essigsäure gelöst und mit 8 N Natronlauge wieder gefällt.

Ausbeute: 24 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C

20 Ber.: C 62,44 H 6,77 N 27,31

Gef.: 62,78 6,70 27,31

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 298, 260 nm

Beispiel 30

2,7-Dipiperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 29.

5 Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 80°C

Ber.: C 60,35 H 6,54 N 6,71

Gef.: 60,20 6,67 6,92

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 299, 259 nm

10 Beispiel 31

7-Morpholino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

4,6 g (0,01 Mol) 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin werden in 8,7 g

15 (0,1 Mol) Morpholin 1 Stunde bei 100°C erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methanol/Ammoniak 50:1 chromatographiert.

Ausbeute: 1,5 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151-154°C (Methanol)

20 Ber.: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48

Gef.: 57,99 6,13 22,22 6,65

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 294, 258 nm

Beispiel 32

7-Benzylamino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-phenyl-pteridin und Benzylamin analog

## Beispiel 31.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zersetzung)

Ber.: C 63,01 H 5,88 N 21,77 S 6,23

Gef.: 62,89 6,07 21,45 6,20

Beispiel 33

7-Benzylamino-4-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin und Benzylamin analog Beispiel 31.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-138°C (Essigester)

Ber.: C 67,20 H 6,27 N 23,22

Gef.: 67,25 6,34 23,42

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 385, 290, 248 nm

Beispiel 34

4,7-Dimorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin und Morpholin analog Beispiel 31.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-223°C

Ber.: C 62,32 H 6,54 N 24,23

Gef.: 62,21 6,64 24,05

5  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 296, 259 nm

Beispiel 35

4,7-Bis-(1-Oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-  
pteridin

---

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-  
10 oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin und 1-Oxidothio-  
morpholin analog Beispiel 31.

Ausbeute: 25 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 250°C (Zersetzung)

Ber.: C 54,73 H 5,74 N 24,28

15 Gef.: 54,60 5,71 24,04

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 296, 259 nm

Beispiel I

Dragées mit 4 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thio-morpholino-pteridin

Zusammensetzung:

5 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	(1)	4,0 mg
Milchzucker	(2)	27,0 mg
Maisstärke	(3)	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
10 Magnesiumstearat	(5)	0,5 mg
		50,0 mg

Herstellung:

Die Stoffe 1-3 werden mit einer wässrigen Lösung von 4 gleichmäßig befeuchtet, durch 1 mm-Maschenweite gesiebt,  
15 getrocknet und erneut durch 1 mm-Maschenweite gesiebt. Nach Zumischen von 5 wird die Mischung zu Dragéekernen verpreßt.

Dragéekerne: 5 mm Ø, bikonvex, rund

Dragierung:

Übliche Zuckerdragierung auf 70 mg Endgewicht.

20 Beispiel II

Tabletten mit 8 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	8,0 mg
25 Milchzucker	23,0 mg

Maisstärke	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

5 Herstellung:

Analog den Dragéekernen.

Tablettenbeschreibung:

Gewicht: 50 mg

Durchmesser: 5 mm, biplan, beidseitige Facette

10 Beispiel III

Suppositorien zu 25 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

15	Wirksubstanz	0,025 g
	Hartfett (z.B. Witepsol H 19	<u>1,695 g</u>
	und Witepsol H 45)	1,700 g

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird 20 auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel IV

Suspension mit 8 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin pro 5 ml

100 ml Suspension enthalten:

5	Wirksubstanz	0,16 g
	Carboxymethylcellulose	0,1 g
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,0 g
10	Glycerin	5,0 g
	Sorbitlösung 70 %	20,0 g
	Aroma	0,3 g
	Wasser dest.	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

- 15 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Röhren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Röhren evakuiert.

Beispiel V

Tabletten mit 100 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

25 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg

0185259

Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

5 Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird  
10 erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger  
15 Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel VI

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

20 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	320,0 mg

25

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

0185259

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

5 Beispiel VII

Suppositorien mit 150 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
10	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840,0 mg
		2 000,0 mg

Herstellung:

15 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel VIII

20 Suspension mit 50 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin pro 5 ml

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,0 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,1 g
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
25	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g

0185259

Rohrzucker		10,0	g
Glycerin		5,0	g
Sorbitlösung 70%ig		20,0	g
Aroma		0,3	g
5 Wasser dest.	ad	100	ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester wobei Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es 10 wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Röhren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Röhren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

15 Beispiel IX

Tabletten mit 150 mg 7-Benzylamin-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	150,0	mg
	Milchzucker pulv.	89,0	mg
	Maisstärke	40,0	mg
	Kolloide Kieselgelsäure	10,0	mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0	mg
25	Magnesiumstearat	1,0	mg
		300,0	mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinyl-

0185259

pyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5  
mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch das-  
selbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesium-  
5 stearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel X

Dragées mit 75 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-  
10 thiomorpholino-pteridin

1	Dragéekern enthält:	
	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
15	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg
		230,0 mg

Herstellung:

20 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Poly-  
vinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte  
der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer  
Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser  
von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten  
25 Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und  
mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses  
Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit  
der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

30 Stempel: 9 mm, gewölbt

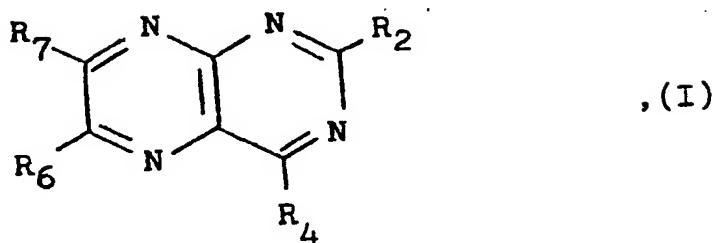
Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

5 Dragéegewicht: 245 mg.

Selbstverständlich können alle übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoffe in den vorstehenden galanischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Pteridine der allgemeinen Formel



in der

$R_2$  die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

5  $R_4$  eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

$R_6$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

10  $R_7$  eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder 15 beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste  $R_4$  und  $R_7$  in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

2. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in  
20 der

R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> wie im Anspruch 1 definiert sind und

R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, und deren Säureadditionssalze.

3. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in  
5 der

R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe,

R<sub>4</sub> die Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-,  
Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzyl-  
amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpho-  
lino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxido-  
thiazolidinogruppe,  
10

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>7</sub> eine Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-,  
Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Piperidino-, Morpho-  
lino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piper-  
azinogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze.  
15

4. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in  
der R<sub>2</sub> und R<sub>6</sub> wie im Anspruch 3 definiert sind,

R<sub>4</sub> eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-  
pholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder N-Methyl-2-hydroxy-  
ethylaminogruppe und  
20

R<sub>7</sub> eine Dimethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzyl-  
amino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomor-  
pholinogruppe darstellen, und deren Säureadditionssalze.

25 5. 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-  
pteridin und dessen Säureadditionssalze.

0185259

6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 5.

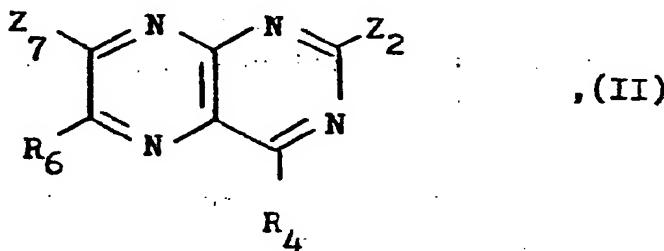
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 6 zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Metastasenprophylaxe und zur Hemmung des Tumorwachstums.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehreren inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

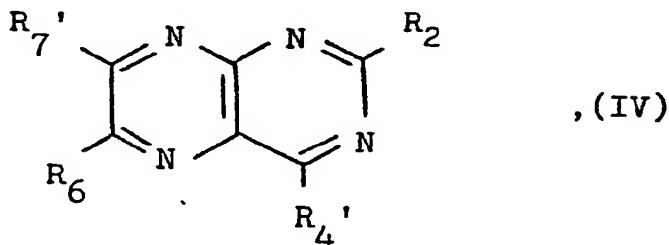
R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,  
einer der Reste Z<sub>2</sub> oder Z<sub>7</sub> eine nukleophil austauschbare  
25 Gruppe wie ein Halogenatom darstellt und

der andere der Reste  $Z_2$  oder  $Z_7$ , die für  $R_2$  oder  $R_7$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt oder, falls eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der die Reste  $R_2$  und  $R_7$  die gleiche Bedeutung besitzen, auch eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

- 10 X die für  $R_2$  oder  $R_7$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine durch einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest geschützte Piperazinogruppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwandter Schutzrest abgespalten wird oder
- 15 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe und/oder  $R_7$  eine 1-Oxidothiomorpholino-gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 20  $R_2$  und  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,  $R_4'$  und  $R_7'$  die für  $R_4$  bzw.  $R_7$  in den Ansprüchen 1

bis 5 erwähnten Bedeutung besitzen, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_4'$  oder  $R_7'$  eine Thiomorpholinogruppe oder  $R_4'$  auch eine Thiazolidinogruppe darstellen muß, oxidiert wird und

- 5 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.



(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85115459.1

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 475/08  
A 61 K 31/495

(22) Anmeldetag: 05.12.85

(30) Priorität: 12.12.84 DE 3445298

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
25.06.86 Patentblatt 86/26

(88) Veröffentlichungstag des später  
veröffentlichten Recherchenberichts: 01.03.89

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH  
Postfach 1755  
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

(72) Erfinder: Roch, Josef, Dr. Dipl.-Chem.  
Stecherweg 19  
D-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Heckel, Armin, Dr. Dipl.-Chem.  
Lamperterweg 1  
D-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Nickl, Josef, Dr. Dipl.-Chem.  
Silcherstrasse 8  
D-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.  
Talfeldstrasse 34  
D-7950 Biberach 1(DE)

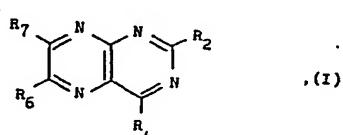
(72) Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.  
Obere Au 5  
D-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem.  
laurenbühlstrasse 17  
D-7951 Mittelbiberach(DE)

(72) Erfinder: Weisenberger, Hans, Dr. Dipl.-Chem.  
Haydnweg 5  
D-7950 Biberach 1(DE)

(54) Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.

(55) Die Erfindung betrifft neue Pteridine der allgemeinen Formel



, (I)

Kohlenstoffatomen der Reste R<sub>4</sub> und R<sub>2</sub> in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

Diese stellen, wenn R<sub>2</sub> die N-Formyl-piperazinogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Pteridine der allgemeinen Formel I dar, in der R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasenhemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorgewachstum.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an für sich bekannten Verfahren herstellen.

A3

in der

R<sub>2</sub> die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,  
R<sub>4</sub> eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-kannten Gruppen,  
phenylalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morphinolino-,  
Thiomorpholinolino-, 1-Oxidothiomorpholinolino-, Thiazolidinolino-  
oder 1-Oxidothiazolidinoligogruppe,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe  
und

R<sub>7</sub> eine Alkylaminogruppe, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morphinolino-, Thiomorpholinolino-, 1-Oxidothiomorpholinolino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3

259

185

EP



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0185259

Nummer der Anmeldung

EP 85 11 5459

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X, P	GB-A-2 143 232 (DR. KARL THOMAE) * Ansprüche 1-4, 8, 10 * ---	1-7	C 07 D 475/08 A 61 K 31/495
A	DE-C-1 088 959 (DR. KARL THOMAE) * Verbindungen Nr. 24-26; Spalte 4, Zeilen 3-28 * ---	1,8	
A	US-A-3 159 628 (I.J. PACTER et al.) * Anspruch 1 * -----	1	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)			
A 61 K 31/495 C 07 D 475/08 C 07 D 475/10			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
BERLIN	25-11-1988	HASS C V F	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<b>X</b> : von besonderer Bedeutung allein betrachtet <b>Y</b> : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie <b>A</b> : technologischer Hintergrund <b>O</b> : nichtschriftliche Offenbarung <b>P</b> : Zwischenliteratur			
<b>T</b> : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze <b>E</b> : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist <b>D</b> : in der Anmeldung angeführtes Dokument <b>L</b> : aus andern Gründen angeführtes Dokument			
<b>&amp;</b> : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			